

Aus der Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Wetzlar
Chefarzt: Professor Dr. med. W. H. Becker

Zur Frage der Beeinflussung der Wundrupturen
durch den Proteinaseinhibitor Trasylol

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
zu Gießen

vorgelegt von
Györgyike Vegh
Budapest

Gießen 1969

Aus der Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Wetzlar
Chefarzt: Professor Dr. med. W. H. Becker

**Zur Frage der Beeinflussung der Wundrupturen
durch den Proteinaseinhibitor Trasylol**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität
zu Gießen

vorgelegt von
Györgyike Vegh
Budapest

Gießen 1969

Dekan : Professor Dr. H. Rettig
Referent : Professor Dr. W.H. Becker
Korreferent : Professor Dr. K. Vosschulte



Meinem lieben Mann
in Dankbarkeit

I N H A L T

	Seite
EINLEITUNG	1
ZUR AETIOLOGIE DER WUNDRUPTUR	2
ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS DES TRASYLOL AUF DIE WUNDHEILUNG	6
DIE WUNDDEHISCENZEN IM KRANKENGUT DES STATDTKRANKENHAUSES WETZLAR	13
DISKUSSION	29
ZUSAMMENFASSUNG	32
LITERATURVERZEICHNIS	34

Seitdem W a l n e im Jahre 1844 erstmalig die postoperative Wundruptur nach Laparotomien beschrieb, haben sich vornehmlich in den letzten Jahren viele Autoren mit dem aetiologischen und pathologisch-anatomischen Problem dieser Komplikation beschäftigt. Die Tatsache, daß auf der diesjährigen 86. Tagung der Deutschen Gesellschaft der Chirurgie die Ursache und die Behandlung der postoperativen Bauchwandruptur behandelt wird, beweist die Aktualität des Problems.

Im Rahmen der modernen Therapie mit Proteinaseinhibitoren haben statistische Erhebungen über die Wirksamkeit dieser Substanzen in der Prophylaxe von Bauchwandrupturen erhöhtes Interesse gefunden. Die vorliegende Arbeit will zu diesem Fragenkomplex einen Beitrag liefern.

ZUR AETIOLOGIE DER WUNDRUPTUR

Unter einer kompletten Wundruptur versteht man das mehr oder weniger plötzliche Auseinanderweichen von Teilen einer Bauchwunde bei anscheinend reizlosen Wundrändern nach unauffälligem postoperativen Verlauf. Die Komplikation kann mit und ohne Vorfall der Eingeweise einhergehen.

Im Laufe der Jahre wurden zahlreiche Faktoren für das Geschehen verantwortlich gemacht. Prinzipiell kann man die möglichen Ursachen in 4 Gruppen einteilen:

- 1.) Operationstechnisch bedingte Gründe,
- 2.) Konstitutionelle Faktoren und präoperative Mangelzustände,
- 3.) Medikamentöse Ursachen und
- 4.) Infektionen

Grobe Fehler der Nahttechnik und Mängel des verwandten Nahtmaterials können sicherlich nur ausnahmsweise angeschuldigt werden; aber sie sind möglich. Nach H e g e - m a n n treten die hierdurch bedingten Wundrupturen in der Regel innerhalb der ersten 3 - 4 Tage auf. Das gleiche gilt für gewebsschädigendes Operieren. Die Steigerung des Bauchinnendruckes beim Hustenstoß, bei der Defäkation sowie beim frühzeitigen Aufstehen kann wohl nur als auslösendes Moment bewertet werden.

Ursache der Wunddehiscenz	Autor
1.) Operationstechnik (nur in den ersten 3 Tagen postoperativ) Schnittführung, Operationsdauer, mechanische Ursachen, Gewebstrauma, Nahtmaterial	Hegemann (1950), Forssell (1960), Fuchsigg (1963), Frenzel (1967), Hegemann, Rostock, Karnbaum und Parhoyer (1963)
2.) Vitamin-C-Mangel, Hypoproteinämie, Geschlechtsabhängigkeit, Gerinnungsmecha- nismus, Dyskollagenose, Adipositas, Wund- tamponade, Steigerung des Bauchinnen- druckes	Kühnau (1962), Sandblom (1944/49), Locallo, Chassin, Hinton (1948), Muth und Legerlotz (1962), Naegeli (1963), Major (1952), Starlinger (1951), Mann u. Mitarbeiter (1962), Boffi und Pennati (1963) Kuhlgatz (1953), Frenzel (1967), Kothe und Thiess (1966) Dick und Matis (1961), Kyrle (1964), Lindner (1962), Fuchsigg (1963), Wähle (1957), Hentschel und Nahjoub, Grünberger und Koffler (1968)
3.) Narcotica, Nebenwirkungen von Anti- biotica, Nebenwirkungen von Gluco- corticoide	Bergmann (1963), Block (1958), Kindler, Lindner und Rudas (1961), Fuchsigg (1963), Wähle (1957), Naegeli (1963), Fuchsigg (1958), Matzander (1963), Hohmann und Hernandez-Richter (1961), Kindler und Hentschel (1962), Frenzel (1967)
4.) Bakterielle Infektion	Gierhake (1968)

Tabelle 1 : Ursachen der Wunddehiscenzen nach verschiedenen Autoren

Normalerweise führt bei einem Frischoperierten die Erhöhung des Bauchinnendruckes nicht zur Wundruptur. Dagegen scheint die Schnittführung für die Entstehung einer Wundruptur von Bedeutung zu sein. Nach Oberbauchmittelschnitten treten Wunddehiscenzen signifikant häufiger auf als nach anderen Schnittführungen (siehe Tab.Nr. 7, Seite 21). Schließlich muß in diesem Zusammenhang auf die Rolle der Operationsdauer und auf den Umfang des Eingriffes hingewiesen werden. Frenzel konnte in seiner Dissertation statistisch sichern, daß größere Eingriffe mehr von Wundrupturen betroffen sind.

Konstitutionelle Faktoren wurden von vielen Autoren für die Genese der Wundrupturen festgestellt. Hohes Lebensalter, Eiweißmangelzustände, Carcinomkachexie, Adipositas, Dyskollagenese, Vitamin-C-Mangel wurden angeschuldigt. Auffallend ist auch das Überwiegen des männlichen Geschlechts. (Boffi und Pennati, Kuhlga tz, Frenzel). Thies hat für die Entstehung von Wundrupturen einen postoperativen Abfall des Faktor XIII (fibrinstabilisierender Faktor) verantwortlich gemacht. Becker, Gierhake und Schmidt haben nachweisen können, daß das Absinken des Faktor XIII nach Operationen ein regelmäßiges Geschehen ist, das zumindest allein nicht für die Entstehung der Wundruptur verantwortlich gemacht werden kann, was später auch Hosenfeld und Kaiser bestätigten

Von Block, Kindler, Fuchsig, Lindner und Rudas u.a. wurden medikamentöse Therapieschäden bei der Aetiologie der Wunddehiscenzen diskutiert. Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß Glucocorticoide in hoher Dosierung das Aufgehen der Laparotomiewunde begünstigen (Hohmann und Hernandez-Richter, Frenzel usw). Dagegen fehlen sichere Hinweise für einen schädigenden Einfluß von Antibiotica und Sulfonamiden. Der Einsatz dieser hochwirksamen Substanzen hat seit vielen Jahren eine Erweiterung und Ausdehnung der Indikationsstellung auch in hohem Lebensalter ermöglicht. Wenn demzufolge jetzt mehr Wundrupturen beobachtet werden als in früheren Jahren, so ist das sicherlich nicht Folge der Wirkung einer dieser Substanzen auf die Wundheilung. Das gleiche gilt für die Technik der Intubationsnarkose.

Gierhake wies darauf hin, daß es nicht berechtigt ist, Wunddehiscenzen grundsätzlich als primär aseptische Wundheilungsstörung zu bezeichnen, da bei diesen Störungen in der Regel eine primäre bakterielle Kontamination der Wunde nachweisbar ist.

ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS DES TRASYLOL AUF DIE WUNDHEILUNG

Trasylool ist der Gruppe der biologisch verbreitet vorkommenden Inhibitoren zuzurechnen, deren Schutzfunktion der Abwehr auf Gewebe gerichteter fremder und eigener Proteinasen-Angriffe dient.

Trasylool ist in tierischen Organen in unterschiedlicher Konzentration vorhanden und ist, wie die von ihm zu schützenden Proteine, ein basisches Polypeptid mit einem Molekulargewicht von ca. 6.000 und besteht aus 16 differenten, in einer Kette von 58 Gliedern angeordneten Aminosäuren. Es unterliegt selbst seiner Struktureigentümlichkeit wegen keiner nennenswerten Proteolyse.

Eine enterale Resorption erfolgt nicht. Nach intravenöser Injektion kommt es sehr schnell zu einem zunächst steilen Konzentrationsabfall im Plasma. Dieser initiale Abfall findet seine Erklärung in dem äußerst raschen Austritt von Trasylool aus der Blutbahn und seiner schnellen Verteilung im gesamten Organismus. Das Verteilungsgleichgewicht ist nach ca. 30 Minuten erreicht. Der darauffolgende weitere Konzentrationsabfall im Blut ist allein eliminationsbedingt. Aus der Eliminationsgeraden läßt sich für Trasylool eine biologische Halbwertszeit von ca. 150 Minuten berechnen, d.h., daß in 2 1/2 Stunden nach Abschluß der Verteilung im Organismus die eingangs vorhandene Trasylool-Konzentration auf die Hälfte absinkt. Somit ist Trasylool den relativ rasch eliminierbaren Substanzen zuzurechnen. Hieraus folgert als therapeutische Konsequenz nach hoher intravenöser Initial-

gabe von durchschnittlich 200 000 KIE ein laufender Nachschub per Dauertropfinfusion zur Aufrechterhaltung konstanter Blutspiegelwerte. Der Verteilungsraum des Trasylol im Organismus beträgt beim Menschen etwa 60 % des Körpergewichts, wobei die Verteilung überwiegend extrazellulär erfolgt. Trasylol dringt nicht in Zellen ein und passiert auch nicht die Blut-Hirn-Schranke, wohingegen ein placentarer Übergang als gesichert angesehen werden muß. Während in Leber und Muskeln Trasylol-Konzentrationen der Verteilung in den extrazellulären Gewebsflüssigkeiten entsprechen, findet eine auffallend hohe Konzentration im Nierengewebe statt. Dieses scheidet Trasylol in inaktiver Form aus.

Die biochemische Wirkung verläuft über eine reversible von Konzentration und Wasserstoffionenkonzentration beeinflusste Bindung an Proteinasen. Die Trasylol-Hemmwirkung ist für Trypsin, Chymotrypsin, Kallikrein, Plasmin und Plasmin-aktivator, ferner für Kathepsin D sowie leukozytäre und lysosomale Proteinase nachgewiesen. Ferner wirkt Trasylol auf die Vorphase der Gerinnung durch Hemmung von Proteinase, bzw. proteolytische Vorgänge zwischen Faktor V und Faktor XIII ein, wodurch die Auslösung einer auf diesen Proteinase beruhenden Hyperkoagulabilität eingeschränkt, bzw. ausgesetzt wird.

Es dürfte heute als gesichert angesehen werden, daß einzelne Proteinase-Aktivitätssteigerungen, bzw. isolierte proteolytische Abläufe im Organismus nicht, dagegen gruppenweise sich wechselseitig beeinflussende Aktivitätssteigerungen

vorkommen. Somit steht die Aktivierung des Kininsystems durch Freisetzung aktiven Kallikreins mit Aktivitätssteigerungen des Gerinnungs- und des Lyse-Systems in engen Wechselbeziehungen. Die Aktivitätssteigerung eines Systemteiles führt zwangsläufig zu einer Aktivierung der beiden anderen.

Eine Aktivierung des Kininsystems aus seinen inaktiven Vorstufen, den Kininogenen, erfolgt einerseits für Bradykinin unter dem Einfluß von Trypsin und andererseits für Kallidin unter der Einwirkung von Kallikrein. Diese Kinine sind chemisch nahe verwandt und hinsichtlich ihrer kinetischen Eigenschaften als praktisch identisch anzusehen. Sie wirken gefäßerweiternd, blutdrucksenkend, permeabilitätssteigernd und sind der Gruppe der "pain producing substances" zuzurechnen. Kinine werden durch Kininasen, z.B. Carboxypeptidase B, in ihre Abbauprodukte gespalten und imponieren durch eine außerordentlich kurze Halblebenszeit im Sekundenbereich. Während therapeutisch eine denkbare Abbaubeschleunigung günstigstenfalls zweitrangig ist, liegt der sinnvolle und praktisch wesentliche Ansatzpunkt für ein gezieltes therapeutisches Vorgehen in der Bildungshemmung von Kininen. Da Trasylol sowohl Trypsin als auch Kallikrein inhibiert, kommt es unter Trasylol-Einsatz nicht zur Aktivierung von Kallikreinogen zu Kallikrein durch Trypsin einerseits und andererseits ebenso nicht zu der offenbar durch Plasmin induzierten Kininfreisetzung, da Plasmin durch Trasylol inaktiviert wird.

Das nachfolgende Schema nach H a b e r l a n d und M a t i s verdeutlicht den Ablauf der Kininfreisetzung bzw. deren Hemmung durch Trasylol.

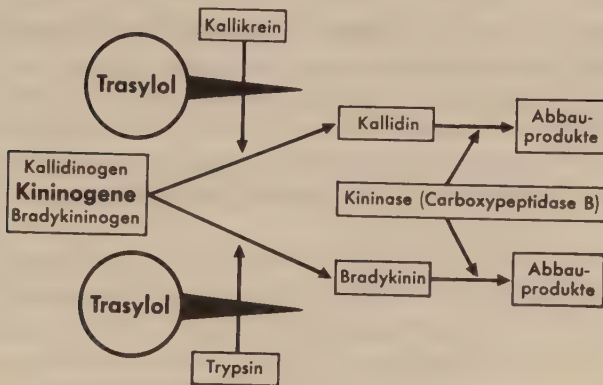


Abb. 1 : Hemmung der Kinine durch Trasylol

Die Blutgerinnung geht über mehrere Proteinase-Aktivierungsstufen hinweg, in die Trasylol in unterschiedlicher Stärke auf den einzelnen Vorphasenstufen oberhalb des Faktors V, am ausgeprägtesten bei den Faktoren VIII und IX, in den Aktivierungsprozeß eingreift.

Therapeutisch bedeutsam ist die Erkenntnis, daß Trasylol aktives Thrombin nicht inhibiert, somit eine totale Gerinnungshemmung nicht zustande kommt; eine Übergerinnbar-

keit - und nur diese (nicht aber der normale Gerinnungsvorgang im nicht ausgelenkten System) wird auf ein normales Maß eingeschränkt.

Den Ablauf im Gerinnungssystem, wie auch die von Trasylol hemmbaren Proteasenstufen zeigt - mit Namensnennung der jeweiligen Erstautoren - nachfolgendes Schema.

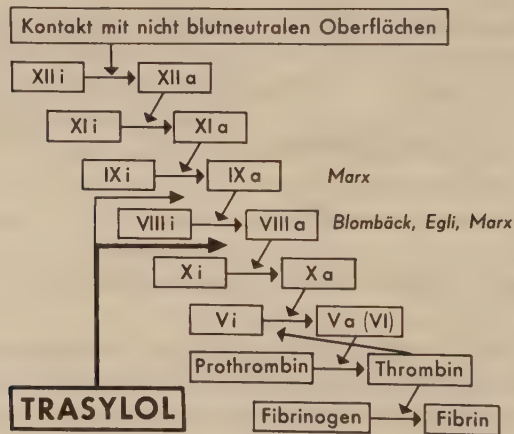


Abb. 2 : Beeinflussung des Gerinnungssystems durch Trasylol

Marx und Mitarbeiter beschrieben (1959, 1963) den Trasylol-einfluß auf Fibrinolyse/Fibrinogenolyse. Die Hemmwirkung erstreckt sich auf Plasmin und Plasminaktivatoren (im Gegensatz zu synthetischen Inhibitoren = Aktivatorinhibitoren).

Das fibrinolytisch aktive Enzym Plasmin liegt - unter physiologischen Bedingungen - nur in Spuren im Organismus vor, die ebensowenig durch Trasylol inhibiert werden wie die unter Streßkondition heraufgesetzte physiologische (hyper)-fibrinolytische Aktivität.

Erst die - in Parallele zu den Vorgängen im Gerinnungssystem - pathologisch gesteigerte hyperfibrinolytische Aktivität, bzw. deren klinisches Erfolgssubstrat, die hyperfibrinolytische Blutung, erfährt durch Trasylol eine Hemmung.

Plasmin wird unter Aktivatoreinfluß aus seiner inaktiven Vorstufe = Plasminogen gebildet. Aktives Plasmin baut zunächst Fibrin zu Fibrinabbauprodukten ab; im Überschuß zusätzlich Fibrinogen und andere Gerinnungsfaktoren, u.a. den Faktor VIII.

Trasylol hemmt diese Lysevorgänge (siehe nachfolgendes Schema) auf zwei Wegen. Im normalen therapeutischen Bereich hemmt Trasylol einmal lytisch aktives Plasmin, zum anderen wird die Aktivierung zu Plasmin ausgesetzt.

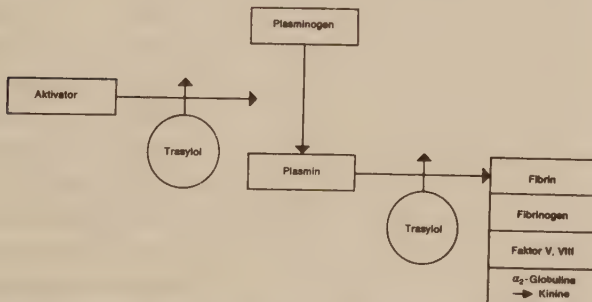


Abb. 3 : Hemmung der Fibrinolyse durch Trasylol

Die durch Enzyme des Kinin-, Gerinnungs- und Lysesystems bestimmten bzw. aetiologisch-pathogenetisch maßgeblich beeinflussten klinischen Erscheinungsbilder sind außerordentlich zahlreich und reichen von der primären hyperfibrinolytischen Blutung über die konsekutive Sekundär-Blutung nach Verbrauchs-koagulopathie (L a s c h) bis zu den für Pan-kreatitis, Peritonitis, Schockzustände, Traumen, schwere geburtshilfliche Störungen u. a. pathogenetisch relevanten Koinfektionen.

Störungen der postoperativen Wundheilung unterliegen engen Wechselbeziehungen zwischen der Blutgerinnung (Fibrinbildung) und leukozytär lysosomalen Proteasen im Wund- bzw. Wundheilungsbereich.

DIE WUNDDEHISCENZEN IM KRANKENGUT DES STADTKRANKENHAUSES

WETZLAR

Innerhalb von 6 Jahren (vom 1. 8. 1961 - 31. 7. 1968) wurden unter 2599 Eingriffen der großen Bauchchirurgie 51 Wundrupturen beobachtet: das entspricht einer Häufigkeit von 1,9 %. In dieser Zahl sind extraperitoneale urologische Operationen und Eingriffe an der Bauchwand ohne Eröffnung des Peritoneums nicht enthalten. Außerdem wurden die Operationen wegen Leisten- und Schenkelhernien und die Appendektomien ausgeschlossen.

Die zahlenmäßigen Erhebungen in den folgenden Ausführungen wurden statistisch mit dem Chi-Quadrat-Test gesichert.

Tabelle 2 zeigt das Auftreten der Wunddehiscenzen innerhalb der einzelnen Jahre in Prozenten.

Zeitraum	Gesamtzahl der Laparotomien	Wunddehiscenzen Zahl	%	P
1961/1962	413	9	2,2 %	> 0,8
1963	346	17	4,9 %	> 0,8
1964	352	6	1,7 %	> 0,8
1965	415	7	1,7 %	> 0,8
1966	468	7	1,5 %	> 0,8
1967	391	4	1,0 %	> 0,8
1968 bis 31.7.1968	214	1	0,4 %	> 0,8
Gesamtzahl	2599	51	1,9 %	

Tabelle 2 : Häufigkeit der Wunddehiscenzen nach Laparotomien

Die Zahlen zeigen, daß innerhalb der letzten 3 Jahre ein auffälliger Rückgang der Wunddehiscenzen eingetreten ist.

Die für die mathematische Sicherung errechneten P-Werte für die Häufigkeit der Wunddehiscenzen nach Laparotomien bedeuten, daß zwischen den in den einzelnen Jahren aufgetretenen Wunddehiscenzen keine signifikanten Unterschiede bestehen.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Art der Laparotomien, die zu Wunddehiscenzen führten. (siehe Seite 15)

Besonders auffällig ist der Rückgang der Wunddehiscenzen nach Magenresektionen (Tab. Nr. 3). Während es in den Jahren 1962 - 1965 bei 162 Magenresektionen in 15 Fällen (9,3 %) zu aseptischen Wunddehiscenzen kam, konnte diese Komplikation bei 185 Magenresektionen der Jahre 1965 - 1968 nicht beobachtet werden.

Die nach der 6-Feldertabelle errechneten P-Werte konnten einen signifikanten Unterschied nicht sichern.

Art der Operation	1962 - 1965		1955 - 1968	
	Zahl	Dehiscenzen	Zahl	p Dehiscenzen
Magenresektionen	162	15 (9,3 %)	185	--
Gallenwegoperationen	592	13 (2,2 %)	693	12 (1,7 %) 0,6
Darmresektionen, traumatische Organrupturen	72	4 (5,5 %)	143	3 (2,1 %) 0,4
Prob laparotomien	22	1 (4,5 %)	177	3 (1,7 %) 0,95
Gesamtzahl	848	33 (3,8 %)	1198	18 (1,5 %)

Tabelle 3 : Laparotomien mit nachfolgender Wunddehiscenz.

In der Tabelle sind Operationen, nach denen keine Wunddehiscenz entstand, nicht aufgeführt (Bauchwandoperationen mit Eröffnung der Bauchhöhle, transperitoneale Urogenitaloperationen, Ileus).

Tabelle 4 gibt einen Überblick der Geschlechtsverteilung.

Zeitraum	Laparotomien		Wunddehiscenzen	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
1962 - 1965	549 (42 %)	762 (58 %)	27 (4,9 %)	6 (0,8 %)
1965 - 1968	467 (36,3 %)	821 (63,7 %)	14 (3 %)	4 (0,5 %)

Tabelle 4 : Geschlechtsverteilung bei Laparotomien und Wunddehiscenzen

Die Tabelle 4 unterrichtet über die Geschlechtsverteilung bei den vorgenommenen Laparotomien und den dabei aufgetretenen Wunddehiscenzen.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes konnte nachgewiesen werden, daß das männliche Geschlecht in beiden Jahresgruppen (1962 - 1965 und 1965 - 1968) signifikant stärker betroffen ist als das weibliche ($P = 0,001$).

Art der Operation	Durchschnittsalter in Jahren	
	1962 - 1965	1965 - 1968
Magenresektionen	49	52
Gallen-und Gallenwegsoperationen	47	50
Darmresektionen und traumatische Organrupturen	39	38
Prob laparotomien	56	66

Tabelle 5 : Durchschnittsalter der Operierten

Tabelle 5 vergleicht das Durchschnittsalter der verschiedenen Laparotomiegruppen. In allen Gruppen ist das Durchschnittsalter der Operierten in den Jahren 1965 - 1968 angestiegen.

Zwischen dem 8. bis 12. postoperativen Tag wurde die überwiegende Zahl der Wunddehiscenzen (32 von 51 Fällen = 62,7 %) beobachtet (Abb. 4). Zwei Dehiscenzen ereigneten sich am 6. und je zwei am 13. und am 14. Tag post operationem.

In je einem Falle kam es bereits am 3. und am 4. Tag zu einer Wunddehiscenz. Von den weiteren 5 Dehiscenzen traten je zwei am 15. und am 17. Tag, eine am 16. Tag auf

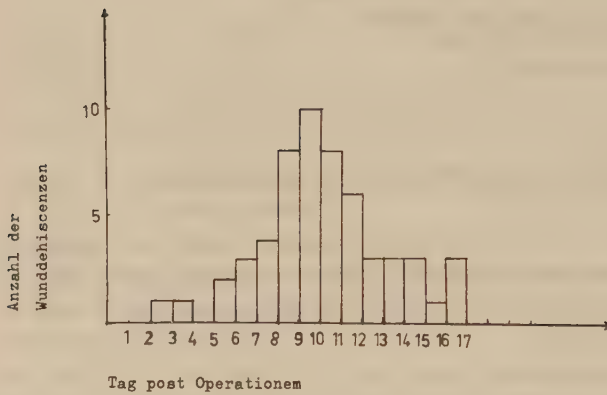


Abb. 4 : Zeitpunkt des Auftretens von Wundrupturen

Von den beobachteten 51 Wunddehiscenzen sind 5 (10 %) verstorben.

Todesursache war :

Pneumonie	2 Pat.
Grundkrankheit Carcinom	2 Pat.
Herz-und Kreislaufversagen	1 Pat.
	5 Pat.

Die Schnittführung der Eingriffe verteilt sich wie folgt auf Ober-, Mittel-und Unterbauch.

(siehe Tabelle Nr. 6)

Schnittführung	Laparotomien 1962 - 1965		Laparotomien 1965 - 1968		P
	Zahl	Dehiscenzen	Zahl	Dehiscenzen	
Oberbauchschnitte	1007	28 (2,8 %)	988	13 (1,3 %)	0,25
Mittelbauchschnitte	152	1 (1,3 %)	11	--	0,5
Unterbauchschnitte	152	4 (2,6 %)	289	5 (1,7 %)	0,8
Gesamtzahl	1311	33 (2,5 %)	1288	18 (1,4 %)	

Tabelle 6 : Schnittführung bei 2599 Laparotomien und Dehiscenzhäufigkeit

Der Anteil der Dehiscenzen bei den verschiedenen Schnittführungen geht aus Tabelle 7 hervor.

Schnittführung	1962 - 1965		1965 - 1968		P
	Zahl	Dehiscenzen	Zahl	Dehiscenzen	
Oberbauchmedianschnitt	311	14 (4,5 %)	272	1 (0,4 %)	0,005
Oberbauchtransrektalschnitt	659	14 (2,1 %)	666	11 (1,6 %)	0,6
Oberbauchpararektalschnitt	-	-	21	1 (4,8 %)	
Rippenbogenrandschnitt	32	1 (3,1 %)	29	1 (3,5 %)	0,5
Mittelbauchtransrektalschnitt	64	2 (3,1 %)	11	-	0,7
Unterbauchtransrektalschnitt	78	-	125	3 (2,4 %)	0,5
Unterbauchpararektalschnitt	18	-	75	1 (1,3 %)	0,5
Whipple'scher Bogenschnitt	5	2	-	-	
Gesamtzahl	1167	33 (2,8 %)	1199	18 (1,5 %)	

Tabelle 7 : Art und Anzahl der von Wunddehiscenzen betroffenen Schnittführungen

In der Tabelle sind Schnittführungen, nach denen keine Wunddehiscenzen entstanden, nicht aufgeführt (Mittelbauchpararektal-, Unterbauchmedian-, Wechsel- und Pfannenstielschnitt).

Nach der statistischen Berechnung lagen die Unterschiede der Dehiscenzhäufigkeit in der Gruppe 1962 - 1965 und 1965 - 1968 bei den einzelnen Schnittführungen im Rahmen der Fehlergrenze, so daß keine statistisch gesicherte Aussage gemacht werden kann. (siehe Tabelle Nr. 6)

Wenn man die Dehiscenzzahl zwischen den Jahren 1962 - 1965 und 1965 - 1968 nach den Schnittführungen miteinander vergleicht, besteht nur beim Oberbauchmedianschnitt mit 99,95 % Sicherheit ein signifikanter Unterschied. (siehe Tabelle Nr. 7)

Nachdem von M a t t e s am Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen ein Rückgang der Wundheilungsstörungen unter Trasylolmedikation wahrscheinlich gemacht werden konnte, wurden an unserem Krankengut Untersuchungen in dieser Richtung angestellt. Da die Operationsindikation, die Operationstechnik, die Operateure, das Nahtmaterial und die angewandte prae- und postoperative Behandlung in den letzten 6 Jahren sich nicht entscheidend verändert hatten, lag die Vermutung nahe, den auffälligen Rückgang der Wundrupturen in den letzten 3 Jahren dem Trasylol zuzuschreiben.

16 % der Operierten in dem Zeitraum von 1965 - 1968 (siehe Tabelle Nr. 8) erhielten im postoperativen Verlauf den Proteinaseninhibitor Trasylol. Die Medikation erfolgte entweder beim Vorliegen einer Pankreatitis oder prophylaktisch bei Traumatisierung von Bauchspeicheldrüsengewebe. Schließlich wurde der Proteinaseninhibitor auch bei Blutungsneigung verabreicht.

Laparotomien	Zahl	%
mit Trasylol	207	16 %
ohne Trasylol	1081	84 %
Gesamtzahl	1288	100 %

Tabelle 8 : Laparotomien mit und ohne Trasylol (1965 - 1968)

Die folgende Tabelle 9 zeigt die Verteilung der Dehiscenzen auf beide Gruppen.

Zahl der Laparotomien 1965 - 1968		Dehiscenzen	%	P
mit Trasylol	207	2	0,9 %	} 0,95
ohne Trasylol	1081	16	1,4 %	
Gesamtzahl	1288	18		

Tabelle 9 : Dehiscenzen bei den Laparotomien mit und ohne Trasylolmedikation

Mit dem Chi-Quadrat-Test konnte zwischen den Häufigkeiten der Wunddehiscenzen mit und ohne Trasylol ein signifikanter Unterschied nicht gesichert werden ($P = 0,95$).

Bis auf 2 Patienten erhielten alle 207 Operierten der Trasylolgruppe vom Operationstag ab je nach dem operativen Vorgehen 200 000 - 500 000 E Trasylol. Bei 2 der mit Trasylol prophylaktisch behandelten Patienten kam es zur Wunddehiscenz.

1. Die 62-jährige Patientin kam wegen Verschlußikterus bei Diabetes mellitus zur stationären Aufnahme. Nach dreiwöchiger internistischer Behandlung mit Antibiotica, Kalk'schem Tropf, Cardiaca, Verlegung auf die chirurgische Abteilung zur Operation. Cholecystektomie: Die gestaute Gallenblase enthält zahlreiche Steine, der Gallengang ist verdickt. Die intraoperative Radiomanometrie ergab einen Stop an der Papille. Eröffnung und Ausräumung des gestauten Gallenganges, der für 18 Tage durch ein T-Drain entlastet wird. Am Operationstag erhielt die Pat. außer Infusionen und Cardiaca 100 000 E Trasylol in Form von Dauertropf; am ersten Tag nach der Operation 50 000 E, am zweiten Tag wurde Trasylol bereits abgesetzt. Am 8. Tag kam es zur Wunddehiscenz, die (es lag ein Klaffen der gesamten Fascie vor, das Peritoneum war intakt) durch Bleiplattennähte versorgt wurde. Die Wunde heilte sekundär. Entlassung 4 Wochen nach Versorgung der Dehiscenz.
2. Die 42-jährige Patientin wird mit akuter Pankreatitis bei Cholelithiasis aufgenommen. Zuerst konservative Behandlung mit Kalk'scher Tropfinfusion und Trasylol, am 1. Tag 4 x 50 000 E, dann 2 x 25 000 E. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen Cholecystektomie. Man fand eine derbe, steinhaltige Gallenblase, Gallengang zart, Pankreas verhärtet. Am Operationstag, am 1. und 2. postoperativen Tag wird außer Infusionen und Antibiotica 2 x 25 000 E Trasylol verabreicht. Am 3. postoperativen Tag bekommt die Pat. kein Trasylol mehr. Am 8. postoperativen Tag Wunddehiscenz, die durch Bleiplattennähte versorgt wurde. Reizlose Wundheilung.

Beide Patienten erhielten den Proteinaseinhibitor in einer Dosierung, die zeitlich und quantitativ unter den sonst gebräuchlichen Mengen lag.

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die verschiedenen Laparotomien mit und ohne Trasylolmedikation. Die Gegenüberstellung der Gesamtzahl der Wunddehiscenzen (0,9 %) mit und ohne Trasylolprophylaxe (1,4 %) läßt keinen statistisch gesicherten Rückgang der Dehiscenzen unter Trasylolmedikation erkennen. Das unterschiedliche Verhalten wird aber deutlicher bei Betrachtung und bei Aufschlüsselung der einzelnen Laparotomiegruppen.
(Tabelle 10 siehe Seite 26)

Unter den 162 Magenresektionen der Jahre 1962 - 1965 wurden 15 Dehiscenzen registriert. Das entspricht einer Häufigkeit von 9,3 %. Dagegen konnten bei den 185 Magenresektionen in den Jahren 1965 - 1968 keine Wundrupturen beobachtet werden. Von diesen 185 Magenresezierten erhielten 56 Patienten Trasylol (24,8 %). Weder bei den Magenresezierten, die im postoperativen Verlauf kein Trasylol erhielten, noch bei den 56 Operierten, die prophylaktisch den Proteinaseinhibitor Trasylol bekamen, trat eine Wunddehiscenz auf. Die Gabe des Proteinaseinhibitor erfolgte wegen der Gefahr einer Pankreatitis, prophylaktisch gegen fibrinolytische Blutungen sowie zur Embolievorbeugung.

Von den Gallenwegsoperierten erhielten die Patienten Trasylol, bei denen entweder eine Pankreatitis vorlag

Art der Operation	mit Trasylol		ohne Trasylol		P
	Zahl	Dehiscenzen	Zahl	Dehiscenzen	
Magenoperationen	56	--	129	--	
Gallenwegsoperationen	117	2 (1,7 %)	576	10 (1,7 %)	0,95
Eingriffe nach Bauchtrauma und Darmresektionen	16	--	127	3 (2,4 %)	0,95
Prob laparotomien	10	--	167	3 (1,7 %)	0,95
Gesamtzahl	199	2 (0,9 %)	999	16 (1,4 %)	

Tabelle 10 : Laparotomien mit und ohne Trasylol mit nachfolgender Wunddehiscenz
(der Jahre 1965 - 1968)

In der Tabelle sind Operationen, nach denen keine Wunddehiscenzen entstanden, nicht aufgeführt (Bauchwandoperationen mit Eröffnung der Bauchhöhle, transperitoneale Urogenitaloperationen, Ileus).

oder bei denen durch Maßnahmen am Sphincter Oddi das Gangsystem, bzw. das Parenchym der Bauchspeicheldrüse in Mitleidenschaft gezogen wurde. Es sind also vorwiegend komplizierte Gallenwegsoperationen, die in dieser Gruppe zu finden sind, während die technisch leichten und komplikationslosen Gallenwegserkrankungen im postoperativen Verlauf kein Trasyllol erhielten.

Bei dieser letzten Gruppe von 576 Operationen kam es bei 10 Kranken (1,7 %) zu einer Wunddehiscenz, die chirurgisch versorgt werden mußte. Bei 2 der 117 komplizierten Gallenwegsoperationen, die postoperativ Trasyllol erhielten, trat eine komplette Wunddehiscenz auf.

Die Rechnung mit dem Chi-Quadrat-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,8$).

In den Jahren 1962 - 1965 wurden bei 72 Patienten Eingriffe zur Versorgung einer traumatischen Organruptur sowie Darmresektionen durchgeführt. Es traten bei 4 Kranken (5,5 %) Wunddehiscenzen auf (Tabelle 3). Unter den 143 in den Jahren 1965 - 1968 Operierten kam es dreimal (2,1 %) zu einer Wundruptur. 16 Patienten erhielten Trasyllol (1,1 %); bei ihnen wurde keine Wunddehiscenz beobachtet (Tabelle 10).

Der Chi-Quadrat-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($P = 0,4$).

In den Jahren 1962 - 1965 trat von 22 Patienten nach Probepylaparotomie bei einem Patienten eine Wunddehiscenz auf, was einer Häufigkeit von 4,5 % entspricht. In den Jahren 1965 - 1968 traten bei 177 Probepylaparotomierten in 3 Fäl-

len (1,7 %) Wunddehiscenzen auf. Von den 177 Patienten erhielten 10 (5,5 %) zur Thromboembolieprophylaxe und wegen des schwer toxischen Bildes den Proteinaseinhibitor Trasylol. Bei den 10 mit Trasylol behandelten Patienten trat in keinem Falle eine Wunddehiscenz auf.

Die statistische Berechnung mit dem Chi-Quadrat-Test konnte einen signifikanten Unterschied nicht sichern ($P = 0,95$).

D I S K U S S I O N

In den Jahren 1965 - 1968 konnte gegenüber dem vergleichbaren Zeitraum 1962 - 1965 im Krankengut der Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Wetzlar ein auffälliger Rückgang der Wundrupturen beobachtet werden.

Während 1962 - 1965 die Dehiscenzhäufigkeit 2,5 % betrug, liegt sie in der zweiten 3-Jahresperiode 1965 - 1968 bei 1,4 %.

M a t i s hat im Jahre 1967 über Untersuchungen aus der Tübinger Universitätsklinik berichtet. Er konnte in seinem Material bei 2104 Operierten einen günstigen Einfluß des Proteinaseinhibitors Trasylol auf die Wundheilung wahrscheinlich machen.

Der Autor hat repräsentative Patientengruppen - die postoperativ Trasylol, bzw. Trasylol und ein Cumarinpräparat bekamen - mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen. Dabei stellte er fest, daß Serome, H₂matome, Wundinfektionen sowie Wunddehiscenzen unter Trasylol signifikant seltener waren als bei den nicht mit Trasylol behandelten. Er hat nachgewiesen, daß unter Trasylol die Frequenz von Störungen der Wundheilung auf e t w a d i e H ä l f t e gegenüber den vergleichbaren Reihen abnahm. Bezüglich der Häufigkeit von kompletten Wundrupturen (Platzbauch) konnten die Ergebnisse nicht statistisch gesichert werden.

Nach M a t i s hemmt der Proteinaseinhibitor Trasylol die Fibrinolyse (siehe Seite 11). Das geschieht durch Inaktivierung von Plasmin; zusätzlich inhibiert Trasylol auch den Plasminogenaktivator (der für die Plasminbildung verantwortlich ist).

Da in dem vorgelegten Krankengut innerhalb der zwei 3-Jahresperioden sich weder die Operationstechnik, noch die präoperative Medikation und postoperative Nachsorge geändert haben, wurde untersucht, ob der auffällige Rückgang der Wundrupturen eine Folge der Trasylolprophylaxe war.

Die postoperative Behandlung mit dem Proteinaseinhibitor Trasylol erfolgte zur Verhinderung von postoperativen Pankreatitiden, nach intraoperativer Traumatisierung der Bauchspeicheldrüse und bei Blutgerinnungsstörungen. Es waren also im wesentlichen kompliziertere Krankheitsbilder, bei denen Trasylol eingesetzt wurde. Insgesamt erhielten 16 % der Laparotomierten aus diesem Grunde Trasylol.

Ein positiver Effekt des Trasylol zur Verhinderung von Wundrupturen konnte statistisch nicht gesichert werden.

Bei oberflächlicher Betrachtung hatte man den Eindruck, daß seit Einführung des Trasylol in die postoperative Therapie die Wundrupturen zahlenmäßig zurückgegangen sind. Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse ist die Zahl des Krankengutes aber zu gering.

Seit 1. 8. 1968 wird an der Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Wetzlar routinemäßig der Proteinaseinhibitor Trasylol zur Prophylaxe der Wundrupturen eingesetzt.

Bei 371 fortlaufenden Laparotomien führten wir eine derartige Behandlung durch. In 3 Fällen ist eine Wunddehiscenz entstanden, was einer Häufigkeit von 0,8 % entspricht.

Innerhalb der letzten 30 Jahre wurden von verschiedener Seite zahlreiche Faktoren beschrieben, die zu einer Wundruptur führen sollen. Es wurde (siehe Seite 2) bereits darauf eingegangen.

Die vielfältigen möglichen Störfaktoren können sicherlich nur zum Teil durch eine einzelne Substanz aufgefangen werden. Störungen im Blutgerinnungssystem könnten beispielsweise zum Teil durch den Einsatz des Proteinaseinhibitors kompensiert werden. Ein derartiger Trasyloleffekt wäre im Sinne einer Beeinflussung endogener Bedingungen der Wundheilung aufzufassen.

Hypoproteinämie, Hypovitaminosen und Störungen des Wasser-, Hormon- und Elektrolythaushaltes sowie eine mangelhafte Nahttechnik werden wohl nicht durch den Proteinaseinhibitor als Ursache einer Ruptur ausgeschaltet.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1.) Unter 2599 Laparotomierten der großen Bauchchirurgie innerhalb der letzten 6 Jahre wurden 51 Wundrupturen beobachtet (1,9 %). Die Häufigkeit der Wundrupturen innerhalb der ersten 3-Jahresperiode betrug 2,5 %, sie liegt in der zweiten 3-Jahresperiode bei 1,4 %. Das unterschiedliche Verhalten ist statistisch nicht gesichert.
- 2.) Das männliche Geschlecht ist stärker betroffen. Die meisten Wundrupturen traten zwischen dem 8. - 12. postoperativen Tag auf.
- 3.) In erster Linie waren Oberbauchmittelschnitte, Oberbauchtransrektalschnitte und Unterbauchtransrektalschnitte mit der Komplikation belastet.
- 4.) Es wurden Erhebungen darüber angestellt, ob der Einsatz des Proteinaseinhibitors Trasylol die Wund-

heilung beeinflusst.

Ein derartiger Einfluß des Trasylol konnte statistisch nicht gesichert werden.

- 5.) Der Wirkungsmechanismus des Proteinaseinhibitors Trasylol auf die Wundheilung wird diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

- AMRIS, C.J. Inhibition of Thromboplastic activity by
Trasylol. Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
Bericht über ein internationales Symposium
in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart, 1966
- ANDERER, F.A. Strukturuntersuchungen am Kallikreinakti-
vator aus Rinderlunge. II Bestimmungen der
Aminosäuresequenz.
Zbl. Naturforsch. 20 b (1965), S. 462
- ASTRUP, T. 18 th. int. physiol. congress Copenhagen.
abstractst 1950, S. 81
- BACK, N. Fimolysin system and vasoaktive kinins.
Fed. Proc. 25 (Jan./Febr. 1960), S. 1
- BACK, N.
H. WILKENS
A.E. MUNSON
R! STEGER Trasylol in experimental Schock States.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
Bericht über ein internationales Symposium
in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart, 1966
- BECK, E.
R. SCHMUTZLER
F. DUKERT Inhibition of fibrinolysis and fibrino-
genolysis in man.
Comparison of Epsilon-Amino-Caproic-acid
and Kallikrein inhibitor Thrombos.
Diathes. haemorrh. (Stuttgart) X 1963, S. 106
- BECK, J.T.
R.D. Mc KENNA
B. ZYLBERSZAK
J. SOLYMAR
S. EINSTEIN The effect of a trypsininhibitor Trasylol
on the cours of byle and trypsin inducet
Pankreatitis in dogs.
Gastroenterologie 48 (1965), S. 487
- BECKER, W.
F.W. GIERHAKE
H.G. SCHWICK Vortrag am 15.8.1968 in Ulm auf der 13. Tagung
der Deutschen Gesellschaft für Hämat:
Die immunologische Bestimmung des Faktor XIII.
Immunologische Probleme in der Blutgerinnung.
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York, 1969

- BERGMANN, H. Über die Wirkung von Narkotica auf die
Entwicklung des Granulationsgewebes.
Wien. Klin. Wschr. 75 (1963), S. 429
- BLOCK, W. Aktuelle Fragen bei Störungen der Wund-
heilung.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 289 (1958),
S. 42
- BLOCK, W. Wundheilungsprobleme.
Springer, Berlin (1959)
- BLOMBÄCK, B.
M. BLOMBÄCK
P.I. OLSSON Aktion of a Protelytic Enzyme Inhibitor
on Blood Coagulation in Vitro.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
Bericht über ein internationales Symposium
in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart, 1966
- BLÜMEL, G. Biologische Aktivitäten im Frakturhämatom.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 316 (1966),
S. 964
- BOFFI, L.
P. PENNATI Dehiscenza doppia Laparotomie.
reg. Centrbl. Chir. 88 (1963), S. 1568
- BUDICH, H.G. Die Abhängigkeit der postop. Wundruptur
vom Vegetativum unter besonderer Berück-
sichtigung der Phenothiazineinwirkung.
Inaugural-Dissertation, Berlin 1958
- CRETZFELD, W.
H.D. SÖLLING
H. KEPTERER Aktivierung von proteolytischen Fermenten
und Trasylolwirkung bei der experimentellen
Pankreatitis der Ratte.
Klin. Wschr. 41 (1963), S. 1002
- DICK, W.
P. MATIS Wundheilung und Antikoagulantien.
Trans. int. Congr. Haemat. Wien (1961)
- DOUGLAS, D.N. The tensile strength of healing wounds
in aponeurosis.
Sympos. on Woundhealing Oxford: Pergaman
Press (1961)

- FORSSELL, C.** Woundhealing. A Studie on postoperative seperation of the fascial edges in upper abdominal incisions.
Acta chir. Scand. 120 (1960), S. 258
- FORSTER, C.** Zur Prophylaxe peritonealer Adhaesionen.
Fortschr. der Medizin 85 (1967), S. 211
- FORSTER, C.F.** Adhaesiionsprophylaxe mit Proteinaseinhibitoren.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie II,
Berichte über Symposien in Bad Godesberg
am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- FRENZEL, W.M.** Aseptische Wunddehiscenzen in der Bauchchirurgie.
Inaugural-Dissertation 1967
- FRITZ, H.** Über das Sekretionsverhalten der spezifischen Trypsininhibitoren und des Kallikreinogens beim Pankreas von Hund und Mensch.
M. HUTZEL
J. HUELLER
M. WIEDEMANN
H. STAHLHEBER
P. LEHNERT
M.M. FORELL
Z. Physiol. Chem. 348 (1967), S. 1575
- FUCHSIG, P.** Ursachen, Vorkommen und Verhinderungen der Bauchnarbenbrüche.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 304 (1963), S. 275
- GIERHAKE, F.W.** Die gestörte postoperative Wundheilung.
Habilitationsschrift, Gießen 1968
- GREFF, K.** Der Kininogengehalt des Plasma beim experimentellen Schock.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
Bericht über ein internationales Symposium in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966

- GRÜNBERGER, V. Der postoperative Platzbauch.
E. KOFFLER Bericht des 14. th. Biennial congress of
 the int. Coll. of Surgeons, II Band, S. 267
- GRUNDMANN, E. Experimentelle Beiträge zur abdominalen
 Adhaesionsprophylaxe durch Trasylol.
 Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
 Bericht über ein internationales Symposium
 in GroÙe Ledder am 29. u. 30.3.1965
 F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- HABERLAND, G.L. Einleitende Bemerkungen zu den Grundlagen
 der Trasyloltherapie.
 Neue Aspekte der Trasyloltherapie II,
 Berichte über Symposien in Bad Godesberg
 am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
 F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- HABERLAND, G.L. Trasylol ein Proteinaseinhibitor bei
P. MATIS chirurgischen und internen Indikationen.
 Die Medizinische Welt 18 (1967), S. 1367
- HABERMANN, E. Mechanismus der Kininbildung.
 Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
 Bericht über ein internationales Symposium
 in GroÙe Ledder am 29. u. 30.3.1965
 F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- HEGEMANN, G. Untersuchungen über die Bedeutung einiger
 allgem. Einflüsse auf den Wundheilungsprozeß.
 Klin. Wschr. (1950), S. 158
- HEGEMANN, G. Experimentelle Studie über die Bedeutung
 und die Ursachen der Wundkontraktion bei
 der Wundheilung.
 Bruns' Beitr. 180 (1950), S. 229
- HEGEMANN, G. Allgemeine Operationslehre, Band I
 Springer, Berlin (1958)
- HEGEMANN, G. Allgemeine Operationslehre, Band II
 Springer, Berlin (1958)
- HENTSCHEL, M. Entstehung und Verhütung der Bauch-
O. NAHJOUB narbenbrüche.
 Der Chirurg 356 (1968), S. 39

- HOFBAUER, H. Hyperfibrinolytische Krisen bei gynäkologischen und geburtshilflichen Operationen. Neue Aspekte der Trasyloltherapie II, Berichte über Symposien in Bad Godesberg am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- HOFBAUER, H. Hyperfibrinolytische Blutungen in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Neue Aspekte der Trasyloltherapie I, Bericht über ein internationales Symposium in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- HOFF, F. Klinische Physiologie und Pathologie. Georg Thieme, Stuttgart (1962)
- HOLLENBERG, M. Occurance of circulating vasoactive substances in human and experimental Pancreatitis.
Surg. Forum XIII (1962), S. 302
- E. KOBOLD
R. PRUETT
A. THAL
- HOSENFELD, D. Das Verhalten des Faktor XIII nach Operationen.
Die Medizinische Welt 6 (1969), S. 286
- N. KAISER
- KALLER, H. Pharmakologie des Trasylol. Neue Aspekte der Trasyloltherapie II, Berichte über Symposien in Bad Godesberg am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- KALLER, H. Die Beeinflussung experimentell erzeugter Oedeme durch Trasylol. Neue Aspekte der Trasyloltherapie I, Bericht über ein internationales Symposium in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- KALLER, H. Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. Arch. exp. Path. Pharmak. 246 (1963), S. 92
F.K. Schattauer, Stuttgart 1964
S. 307 Hgb. K. Heinkel, H. Schön

- KÜHNNAU, J. Biochemie der Wundheilung.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 (1962),
S. 23
- KUHLGATZ, G. Wunddehiscenz nach Laparotomie.
Arch. klin. Chir. 277 (1953), S. 373
- LASCH, H.G. Zur Pathophysiologie und Klinik des
SANARELLI-SCHWARZMANN-Phänomens.
Verhandlungen der Deutschen Arbeitsgemein-
schaft für Blutgerinnungsforschung beim
8. Symposium, Tübingen
F.K. Schattauer, Stuttgart 1964
- LASCH, H.G. Wechselwirkung von Gefäßwand und
gerinnung.
Verh. dtsh. Kreisl. Forsch. 29. Tag,
S. 41, Steinkopf, Darmstadt 1963
- LINDNER, A. Hemmende Sulfonamid-und Penicillineffekte
B. RUDAS auf das reparative Granulationsgewebe.
Wien.klin. Wschr. 73 (1961), S. 869
- LINDNER, J. Die Morphologie der Wundheilung.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 301 (1962),
S. 39
- LOCALLO, S.H. Tissue protein depletion.
J.L. CHASSIN Surg. Gynec. Obstet. 86 (1948), S. 107
J.W. HINTON
- LUDWIG, H. Zur Anwendung von Trasylol in der Geburts-
hilfe und Gynäkologie.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie II,
Berichte über Symposien in Bad Godesberg
am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- MADELUNG, O. Über den postoperativen Vorfall von
Eingeweiden.
Ver. dtsh. Ges. Chir. 34 (1905), S. 168

- MAJOR, H. Untersuchungen über die Bluteiweißkörper vor und nach abdominellen Eingriffen. Ergebn. Chir. Orthop. 37 (1952), S. 401
- MAJOR, H. Wundheilungs- und Gewebseiweißverarmung. Langenbecks Arch. klin. Chir. 273 (1952/53), S. 869
- MAMMEN, E.F.
A.P. THAL
W. KATZ Anwendung von Trasylol beim extracorporalen Kreislauf.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I, Bericht über ein internationales Symposium in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- MAMMEN, E. Natural-proteinases inhibitors in extra-corporal circulation.
Ann. of the New York Academie of Sciences Meeting 12./13.9.1966 (im Druck)
- MANN, L.S.
A.J. SPINAZZOLA
G.G. LINDESMIDT
M.J. LE VINE Disruption of abdominal wounds.
Amer. med. Ass. 180 (1962), S. 1021
- MARX, R. Kallikreininhibitoren als Gerinnungshemmstoffe.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie II, Berichte über Symposien in Bad Godesberg am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- MARX, R.
P. CLEMENTE
E. WERLE
W. APPEL Über die Wirkung von Proteinase-inhibitor-Präparaten (Leber- und Parotis-inhibitor) auf die extravasale Fibrinolyse, Fibrinogenolyse und Blutgerinnungskonstanten im Menschenblut.
Blut 9 (1963), S. 164
- MARX, R.
P. CLEMENTE
E. WERLE
W. APPEL Zum Problem eines Antidotes in der internen Thrombotherapie mit Fibrinolytica.
Blut 5 (1959), S. 367
- MARX, R.
P. MATIS
W. MAYER
M. WEINZIERL Zur Differentialtherapie mit Antifibrinolytica.
Die medizinische Welt 19 (1968), S. 1134

- MATIS, P. Wirkungen von Trasylol auf Blutgerinnung und Wundheilung. (Ergebnisse einer alternierenden Reihe).
Neue Aspekte der Trasyloltherapie II, Berichte über Symposien in Bad Godesberg am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- MATIS, P. Wirkungen von Trasylol auf Blutgerinnung und Wundheilung.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie II, Berichte über Symposien in Bad Godesberg am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- MATIS, P. Effects of Proteinase Inhibitors on Blood
F.K. MÖRL Coagulation and Woundhealing in Patients during and after Surgery.
Ann. of the New York Academy of Sciences Meeting (1966)
- MATIS, P. Zur Frage der Thrombose- und Emboliehäufigkeit.
F.K. MÖRL Neue Aspekte der Trasyloltherapie I, Bericht über ein internationales Symposium in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- MATZANDER, U. Die Bedeutung des Cortison für die Entstehung der Wunddehiscenzen nach Laparotomien.
Cbl. Chir. 89 (1964), S. 632
- MAYER, A. Bemerkungen zum Platzbauch.
Schweiz. med. Wschr. 16 (1949), S. 361
- MEYER, A. Beeinflussung des Endotoxinschock durch
E. WERLE den Trypsin-Kallikrein-Inhibitor.
Europ. Pankreas Symposium am 24. - 26.5.1963 in Erlangen
F.K. Schattauer, Stuttgart 1964
- MEYER, A. Die Wirkung von Trasylol bei Schockzuständen.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I, Bericht über ein internationales Symposium in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966

- MÖRL, F.K. Die postoperative Pankreatitis.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie II,
Berichte über Symposien in Bad Godesberg
am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- MÖRL, F.K. Die Peritonitis.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie II,
Berichte über Symposien in Bad Godesberg
am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- MÖRL, F.K. Die Fettembolie.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie II,
Berichte über Symposien in Bad Godesberg
am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- MÜLLER-WIELAND, K. Provokationstest oder Evokationstest -
W. BERNDT eine Bereicherung der Pankreasdiagnostik ?
Münch. med. Wschr. 108 (1966), S 2611
- MUTH, H. Zur Aetiologie des Platzbauches.
C. LEGERLOTZ Med. Welt I (1962), S. 862
- NAEGELI, Th. Nebenwirkungen, Nebenerscheinungen und
unerwünschte Frühfolgen bei chirurgischen
Maßnahmen in der Bauchhöhle.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 304 (1963),
S. 78
- NAGEL, M. Untersuchungen zur Wirkung des Trasylol
bei tierexperimenteller Peritonitis.
(Ein Beitrag zur medikamentösen Behandlung
der Peritonitskomplikation).
- NAGEL, M. Untersuchungen zur zusätzlichen Proteinase-
W. KARL-SCHUCH inhibitortherapie bei der septischen Peri-
R. RAHMANZADECH tonitis.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie II,
Berichte über Symposien in Bad Godesberg
am 8.3.1967 und in München am 30.6.1967
F.K. Schattauer, Stuttgart - New York 1968
- NAGEL, W. Proteolytische Enzyme im Pankreas unter
F. WILLIG normalen und pathologischen Bedingungen.
Klin. Wschr. 42 (1964), S. 400

- NORDSTRÖM, S.
P. OLSSON
M. BLOMBÄCK
On the Antithromboplastic activity of Trasylol.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
Bericht über ein internationales Symposium
in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- PARHOFER, R.
S. KARNBAUM
Experimentelle Untersuchungen zur Wund-
ruptur nach Laparotomie.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 302 (1963),
S 77
- ROSTOCK, P.
Die Wunde.
Berlin, W. de Gruyter (1950)
- SANDBLOM, Ph.
The tensile strength of healing wounds.
Acta chir. scand. 90 (1944), S. 89
- SANDBLOM, Ph.
Effect of injury on wounds healing.
Ann. Surg. 129 (1949), S. 305
- SCHMIDT, H.
W. CREUTZFELD
E. HABERMANN
Phosphalipase A - ein möglicherweise
entscheidender Faktor in der Pathogenese
der akuten Pankreatitis.
Klin. Wschr. 45 (1967), S. 163
- SCHMUTZLER, R.
Methodik der Differenzierung hyperfibrino-
lytischer Zustände und antifibrinolytischer
Wirkungen.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
Bericht über ein internationales Symposium
in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- SCHUMANN, H.D.
L. NITZSCHE
Wunddehiscenz nach Laparotomie.
Centrbl. Chir. 89 (1964), S. 625
- SEEGERS, W.
Antithrombin as proteinase inhibitor.
Ann. of the New York Academie of Sciences
Meeting 12./13.9.1966 (im Druck)
- SEULBERGER, P.
H. PETERS
Zur Nahtdehiscenz nach Laparotomie.
Chirurg 23 (1952), S. 296
- STARLINGER, F.
Die Relaparotomie.
Arch. Surg. 62 (1951), S. 883

- STEICHELE, D.F. Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Trypsin-Kallikrein-Inhibitors Trasylol auf die Kontaktivierung des Blutes. Neue Aspekte der Trasyloltherapie I, Bericht über ein internationales Symposium in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- STEICHELE, D.F. Thrombos. diathes. haemorrh.
H.J. HERSCHLEIN Stuttgart (im Druck)
- STEICHELE, D.F. Grundlagen und Therapie der akuten Gerinnungsstörungen in Geburtshilfe und Chirurgie.
H.J. HERSCHLEIN Die medizinische Welt 18 (1967), S. 1931
- THAL, A. The Release of vasaaktive Substances in
E. KOBOLD acute Pankreatitis.
M. HOLLENBERG Amer. J. Surg. 105 (1963), S. 708
- THIESS, H.A. Neue Erkenntnisse über Pathogenese und
H. BUSCH Prophylaxe des Platzbauches.
G. KOCH Arch. klin. Chir. 316 (1966), S. 958
R. WANDEBOURG
- THOMPSON, A. Proteinase Inhibitors in Experimental
and Clinical Pankreatitis.
Ann. of the New York Academie of Sciences
Meeting 12./13.9.1966
- TRAUTSCHOLD, J. Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie
E. WERLE der Erkrankungen des endokrinen Pankreas.
H. HAENDLE 289 Hgb. K. Heinkel u. H. Schön
H. SEBENING F.K. Schattauer, Stuttgart 1964
- WAHLE, H. Tierexperimentelle Untersuchung zur
Genese des postoperativen Platzbauches.
Inaugural-Dissertation, Freiburg 1957
- WALNE, H. zitiert nach Madelung.

- WERLE, E. Kininogenspiegel und Blutdruck beim Schock.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
Bericht über ein internationales Symposium
in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- WERLE, E. Kininogenspiegel im menschlichen Serum
nach Verkehrsunfällen.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
Bericht über ein internationales Symposium
in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966
- WERLE, E. Einleitende Bemerkungen.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie I,
Bericht über ein internationales Symposium
in Große Ledder am 29. u. 30.3.1965
F.K. Schattauer, Stuttgart 1966

Herrn Professor Dr.med. W.H. Becker danke ich für die Überlassung des Themas. Für seine Mühe und Unterstützung sowohl bei der Durchführung als auch bei der Korrektur der Arbeit möchte ich ihm an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Dr. Grünewaldt, Herrn Dr. Hänsel und Herrn Dr. Schnells von den Bayer-Werken A.G. danke ich für ihr großes Entgegenkommen.

L E B E N S L A U F

Am 17.7.1935 wurde ich, Györgyiike Vegh, geb. Ojtozi, als Tochter des Finanzbeamten Elek Ojtozi und seiner Ehefrau Vilma geb. Kiss in Budapest /Ungarn geboren.

Von 1942 bis 1949 besuchte ich die Volksschule und von 1949 bis 1953 das Staatliche Gymnasium in Debrecen. Dort bestand ich am 12.6.1953 das Abitur.

Im Sommersemester 1958 begann ich mit dem Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität in Gießen, setzte dieses Studium in Mainz fort und beendete es in Köln, wo ich am 8.7.1965 das Staatsexamen bestand.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich vom 1.10.1965 bis zum 31.10.1967 ab.

Am 28.8.1955 heiratete ich den Studenten der Medizin József Vegh in Debrecen /Ungarn. Unsere erste Tochter ist am 20.7.1957 und unsere zweite Tochter am 8.12.1962 geboren.

Mein Mann ist Facharzt für Chirurgie und als Assistenzarzt am Stadtkrankenhaus Wetzlar tätig.

Am 2.12.1956 flüchtete ich aus Ungarn.

Laut Beschluß des Regierungspräsidenten in Darmstadt besitze ich seit dem 28.2.1969 die deutsche Staatsangehörigkeit.

